

公告 昭 29.12.21

出願 昭 28.5.6

特願 昭 28-8053

発 明 者

小 林 英 二

三鷹市下連雀107

同

湯 沢 淳 雄

東京都北多摩郡調布町国領650

出 願 人

三菱化成工業株式会社

東京都中央区銀座西6の6

代理人 弁理士

木 邑 林

(全2頁)

2-アミノピリミチンの製造法

発明の詳細なる説明

本発明者等の1人はさきにグアニジン塩類とテトラアルコキシプロパンとを酸性物質或はアルカリ金属のアルコラートの存在下に反応させて2-アミノピリミチンを製造する劃期的新方法を発明し、その結果2-アミノピリミチンの極めて工業的有利な製造方法を確立した(特許第203082号、特公昭28-3825)。

前示発明に於て、酸性物質として例えば50%硫酸を使用し、縮合反応を行つた場合には、反応液を苛性アルカリで強アルカリ性となし、反応生成体である2-アミノピリミチン塩類を遊離化して溶剤抽出を行うのであるが、遊離の2-アミノピリミチンは水に極めてよく溶解するので、之を完全に抽出することは困難である。又例えば酸性物質として塩化水素を使用し、之をアルコール類に吸収させて縮合反応を行う場合には、塩化水素を飽和せるのが好結果をもたらす。しかるに反応の進行と共にアルコールが副生するので反応終了時に於けるアルコール量が増大し、従つて塩化水素の使用量は可成り多量となる。

しかして、酸性物質を使用する場合は鉍酸類を何れも相当多量に使用するのでその腐蝕性に対しては大なる考慮を払う必要がある。

更にアルカリ金属アルコラートを使用する場合には、比較的高価な金属アルカリを使用する必要があり、且比較的多量のアルコール類を使用しなければならない不利がある。

しかして本発明者等は更にこの研究を重ねた結果本発明に到達したのである、即ちこの発明は医薬品中間体として価値ある2-アミノピリミチンを工業的有利に製造することを目的とし、この目的はグアニジン塩類とテトラアルコキシプロパンを酢酸アンモニウム或は酢酸アンモニウムと酢酸

のアルカリ金属塩の存在下に反応させ、しかる後遊離化することにより極めて容易に達成されるものである。

この発明に於て使用されるグアニジン塩類としてはグアニジンの硫酸塩、硝酸塩、塩酸塩等の鉍酸塩及び炭酸塩、有機酸塩等の弱酸塩が挙げられる。

この発明に従つて、グアニジン塩類とテトラアルコキシプロパンに酢酸アンモニウム或はこれと酢酸のアルカリ金属塩を加えて攪拌しながら加熱する時は、温度約140℃で反応が始まり、140～170℃の間で盛に反応してアルコールが副生分離される。このアルコールを反応系外に誘導捕集しながら、反応器内の温度を所要温度、即ち普通140～180℃に約2時間保持して反応を終了すれば反応器内には2-アミノピリミチンの酢酸塩が残留する。この場合密閉容器中で反応を行うには、160～180℃で3～4時間加熱攪拌すればよい。反応終了後残留物に、加圧反応による場合には副生アルコールを溜去して得られた残留物に、夫々濃厚苛性アルカリ溶液を加えアルカリ性とすることにより2-アミノピリミチンの酢酸塩を遊離化して2-アミノピリミチンとなし、次いで之をエーテル、ベンゼン、クロロフォルム等の溶剤で抽出する、抽出液を無水炭酸ソーダ、無水芒硝等で乾燥した後濾別し、濾液より溶剤を溜去すれば、淡黄褐色の粗2-アミノピリミチンが得られる。これをベンゼンで再結晶すれば融点124～125℃の2-アミノピリミチンが得られる。

尚この反応に於てグアニジン塩類としてグアニジンの弱酸塩、例えば炭酸塩、酢酸塩を使用する場合には、必ずしも酢酸のアルカリ金属塩を加える必要なく、単に酢酸アンモニウムのみを添加するだけで反応は十分円滑に進行する。

公告 昭 29.12.21

出願 昭 28.5.6

特願 昭 28-8053

発 明 者

小 林 英 二

三鷹市下連雀107

同

湯 沢 淳 雄

東京都北多摩郡調布町国領650

出 願 人

三菱化成工業株式会社

東京都中央区銀座西6の6

代理人 弁理士

木 邑 林

(全2頁)

2-アミノピリミチンの製造法

発明の詳細なる説明

本発明者等の1人はさきにグアニジン塩類とテトラアルコキシプロパンとを酸性物質或はアルカリ金属のアルコラートの存在下に反応させて2-アミノピリミチンを製造する劃期的新方途を発明し、その結果2-アミノピリミチンの極めて工業的有利な製造方法を確立した(特許第203082号、特公昭28-3825)。

前示発明に於て、酸性物質として例えば50%硫酸を使用し、縮合反応を行つた場合には、反応液を苛性アルカリで強アルカリ性となし、反応成績体である2-アミノピリミチン塩類を遊離化して溶剤抽出を行うのであるが、遊離の2-アミノピリミチンは水に極めてよく溶解するので、之を完全に抽出することは困難である。又例えば酸性物質として塩化水素を使用し、之をアルコール類に吸収させて縮合反応を行う場合には、塩化水素を飽和せるのが好結果をもたらす。しかるに反応の進行と共にアルコールが副生するので反応終了時に於けるアルコール量が増大し、従つて塩化水素の使用量は可成り多量となる。

しかして、酸性物質を使用する場合は鉍酸類を何れも相当多量に使用するのではその腐蝕性に対しては大なる考慮を払う必要がある。

更にアルカリ金属アルコラートを使用する場合には、比較的高価な金属アルカリを使用する必要があり、且比較的多量のアルコール類を使用しなければならない不利がある。

しかして本発明者等は更にこの研究を重ねた結果本発明に到達したのである、即ちこの発明は医薬品中間体として価値ある2-アミノピリミチンを工業的有利に製造することを目的とし、この目的はグアニジン塩類とテトラアルコキシプロパンを酢酸アンモニウム或は酢酸アンモニウムと酢酸

のアルカリ金属塩の存在下に反応させ、しかる後遊離化することにより極めて容易に達成されるものである。

この発明に於て使用されるグアニジン塩類としてはグアニジンの硫酸塩、硝酸塩、塩酸塩等の鉍酸塩及び炭酸塩、有機酸塩等の弱酸塩が挙げられる。

この発明に従つて、グアニジン塩類とテトラアルコキシプロパンに酢酸アンモニウム或はこれと酢酸のアルカリ金属塩を加えて攪拌しながら加熱する時は、温度約140℃で反応が始まり、140～170℃の間で盛に反応してアルコールが副生分離される。このアルコールを反応系外に誘導捕集しながら、反応器内の温度を所要温度、即ち普通140～180℃に約2時間保持して反応を終了すれば反応器内には2-アミノピリミチンの酢酸塩が残留する。この場合密閉容器中で反応を行うには、160～180℃で3～4時間加熱攪拌すればよい。反応終了後残留物に、加圧反応による場合には副生アルコールを溜去して得られた残留物に、夫々濃厚苛性アルカリ溶液を加えアルカリ性とすることにより2-アミノピリミチンの酢酸塩を遊離化して2-アミノピリミチンとなし、次いで之をエーテル、ベンゼン、クロロフォルム等の溶剤で抽出する、抽出液を無水炭酸ソーダ、無水芒硝等で乾燥した後濾別し、濾液より溶剤を溜去すれば、淡黄褐色の粗2-アミノピリミチンが得られる。これをベンゼンで再結晶すれば融点124～125℃の2-アミノピリミチンが得られる。

尚この反応に於てグアニジン塩類としてグアニジンの弱酸塩、例えば炭酸塩、酢酸塩を使用する場合には、必ずしも酢酸のアルカリ金属塩を加える必要なく、単に酢酸アンモニウムのみを添加するだけで反応は十分円滑に進行する。

公告 昭 29.12.21

出願 昭 28.5.6

特願 昭 28-8053

発 明 者

小 林 英 二

三鷹市下連雀107

同

湯 沢 淳 雄

東京都北多摩郡調布町国領650

出 願 人

三菱化成工業株式会社

東京都中央区銀座西6の6

代理人 弁理士

木 邑 林

(全2頁)

2-アミノピリミチンの製造法

発明の詳細なる説明

本発明者等の1人はさきにグアニジン塩類とテトラアルコキシプロパンとを酸性物質或はアルカリ金属のアルコラートの存在下に反応させて2-アミノピリミチンを製造する劃期的な新方法を発明し、その結果2-アミノピリミチンの極めて工業的に有利な製造方法を確立した(特許第203082号、特公昭28-3825)。

前示発明に於て、酸性物質として例えば50%硫酸を使用し、縮合反応を行つた場合には、反応液を苛性アルカリで強アルカリ性となし、反応生成体である2-アミノピリミチン塩類を遊離化して溶剤抽出を行うのであるが、遊離の2-アミノピリミチンは水に極めてよく溶解するので、之を完全に抽出することは困難である。又例えば酸性物質として塩化水素を使用し、之をアルコール類に吸収させて縮合反応を行う場合には、塩化水素を飽和せるのが好結果をもたらす。しかるに反応の進行と共にアルコールが副生するので反応終了時に於けるアルコール量が増大し、従つて塩化水素の使用量は可成り多量となる。

しかして、酸性物質を使用する場合は鉍酸類を何れも相当多量に使用するのでその腐蝕性に対しては大なる考慮を払う必要がある。

更にアルカリ金属アルコラートを使用する場合には、比較的高価な金属アルカリを使用する必要があり、且比較的多量のアルコール類を使用しなければならない不利がある。

しかして本発明者等は更にこの研究を重ねた結果本発明に到達したのである、即ちこの発明は医薬品中間体として価値ある2-アミノピリミチンを工業的に有利に製造することを目的とし、この目的はグアニジン塩類とテトラアルコキシプロパンを酢酸アンモニウム或は酢酸アンモニウムと酢酸

のアルカリ金属塩の存在下に反応させ、しかる後遊離化することにより極めて容易に達成されるものである。

この発明に於て使用されるグアニジン塩類としてはグアニジンの硫酸塩、硝酸塩、塩酸塩等の鉍酸塩及び炭酸塩、有機酸塩等の弱酸塩が挙げられる。

この発明に従つて、グアニジン塩類とテトラアルコキシプロパンに酢酸アンモニウム或はこれと酢酸のアルカリ金属塩を加えて攪拌しながら加熱する時は、温度約140℃で反応が始まり、140～170℃の間で盛に反応してアルコールが副生分離される。このアルコールを反応系外に誘導捕集しながら、反応器内の温度を所要温度、即ち普通140～180℃に約2時間保持して反応を終了すれば反応器内には2-アミノピリミチンの酢酸塩が残留する。この場合密閉容器中で反応を行うには、160～180℃で3～4時間加熱攪拌すればよい。反応終了後残留物に、加圧反応による場合には副生アルコールを溜去して得られた残留物に、夫々濃厚苛性アルカリ溶液を加えアルカリ性とすることにより2-アミノピリミチンの酢酸塩を遊離化して2-アミノピリミチンとなし、次いで之をエーテル、ベンゼン、クロロフォルム等の溶剤で抽出する、抽出液を無水炭酸ソーダ、無水芒硝等で乾燥した後濾別し、濾液より溶剤を溜去すれば、淡黄褐色の粗2-アミノピリミチンが得られる。これをベンゼンで再結晶すれば融点124～125℃の2-アミノピリミチンが得られる。

尚この反応に於てグアニジン塩類としてグアニジンの弱酸塩、例えば炭酸塩、酢酸塩を使用する場合には、必ずしも酢酸のアルカリ金属塩を加える必要なく、単に酢酸アンモニウムのみを添加するだけで反応は十分円滑に進行する。

特に、グアニチンの炭酸塩を使用すれば極めて高収率を以て2-アミノピリミチンが得られるので有利である。

本発明方法によれば、反応容器の腐蝕は殆んどなく且反応の進行と共に副生するアルコールは直ちに反応系外に導き出すことが出来又直ちに苛性アルカリを加えることが出来るので、操作は極めて簡単となる。又酢酸のアルカリ金属塩を存在させた場合には、苛性アルカリ使用量を節減することが出来、その結果抽出の際損失を減少させることが出来る。

以上のように、この発明は醫藥品中間体として価値ある2-アミノピリミチンを操作容易且簡単に製造するものであつて、2-アミノピリミチン製造工業に裨益する所は極めて大きい。

次に実施例を挙げる。

例 1

硝酸グアニチン61g、テトラメトキシプロパン82g、無水酢酸ソーダ41g及び酢酸アンモニウム38.5gを混合し、攪拌しながら加熱する時は、143℃に至り反応が始まり、メタノールが分離して来る。これを空冷管を経て反応器外に捕集しながら143~165℃で約2時間加熱を続けければ、メタノールの溜出は認められなくなり反応は終了する。反応器内の残留物に50%苛性ソーダを加えて強アルカリ性となし、次いでエーテルで生成した2-アミノピリミチンを抽出する、このエーテル抽出液を無水炭酸カリで乾燥した後濾過し、濾液のエーテルを溜去して得られた粗2-アミノピリミチンをベンゼンで再結晶して、融点124~125℃の2

アミノピリミチン23gを得た。収率は48%である。

例 2

炭酸グアニチン36g、テトラエトキシプロパン88g及び酢酸アンモニウム31gを混合し、攪拌しながら加熱する時は、150℃附近より反応が始まりアルコールが分離して来る、これを空冷管を経て反応器外に捕集しながら150~180℃で約1時間加熱を続けければ、捕集されたアルコールはほぼ理論量に達する。反応器内の残留物を例1と全く同様に処理して、融点124~125℃の2-アミノピリミチン34.4gを得た。収率は90%である。

例 3

塩酸グアニチン48g、トリメトキシエトキシプロパン89g、酢酸アンモニウム38.5g及び無水酢酸ソーダ41gを混合し、攪拌しながら加熱する時は、143~145℃で反応が始まりアルコール類が分離して来る。これを空冷管を経て反応器外に捕集しながら反応を続けければ、約2時間で180℃に達し、溜出物は殆んど認められなくなる。以下例1と全く同様に処理して、融点124~125℃の2-アミノピリミチン25gを得た、収率は52%である。

特 許 請 求 の 範 囲

グアニチン塩類とテトラアルコキシプロパンを酢酸アンモニウム或は酢酸アンモニウムと酢酸のアルカリ金属塩の存在下に反応させ、しかる後遊離化することを特徴とする2-アミノピリミチンの製造法。

特に、グアニチンの炭酸塩を使用すれば極めて高収率を以て2-アミノピリミチンが得られるので有利である。

本発明方法によれば、反応容器の腐蝕は殆んどなく且反応の進行と共に副生するアルコールは直ちに反応系外に導き出すことが出来又直ちに苛性アルカリを加えることが出来るので、操作は極めて簡単となる。又酢酸のアルカリ金属塩を存在させた場合には、苛性アルカリ使用量を節減することが出来、その結果抽出の際損失を減少させることが出来る。

以上のように、この発明は醫藥品中間体として価値ある2-アミノピリミチンを操作容易且簡単に製造するものであつて、2-アミノピリミチン製造工業に裨益する所は極めて大きい。

次に実施例を挙げる。

例 1

硝酸グアニチン61g、テトラメトキシプロパン82g、無水酢酸ソーダ41g及び酢酸アンモニウム38.5gを混合し、攪拌しながら加熱する時は、143℃に至り反応が始まり、メタノールが分離して来る。これを空冷管を経て反応器外に捕集しながら143~165℃で約2時間加熱を続けければ、メタノールの溜出は認められなくなり反応は終了する。反応器内の残留物に50%苛性ソーダを加えて強アルカリ性となし、次いでエーテルで生成した2-アミノピリミチンを抽出する、このエーテル抽出液を無水炭酸カリで乾燥した後濾過し、濾液のエーテルを溜去して得られた粗2-アミノピリミチンをベンゼンで再結晶して、融点124~125℃の2

アミノピリミチン23gを得た。収率は48%である。

例 2

炭酸グアニチン36g、テトラエトキシプロパン88g及び酢酸アンモニウム31gを混合し、攪拌しながら加熱する時は、150℃附近より反応が始まりアルコールが分離して来る、これを空冷管を経て反応器外に捕集しながら150~180℃で約1時間加熱を続けければ、捕集されたアルコールはほぼ理論量に達する。反応器内の残留物を例1と全く同様に処理して、融点124~125℃の2-アミノピリミチン34.4gを得た。収率は90%である。

例 3

塩酸グアニチン48g、トリメトキシエトキシプロパン89g、酢酸アンモニウム38.5g及び無水酢酸ソーダ41gを混合し、攪拌しながら加熱する時は、143~145℃で反応が始まりアルコール類が分離して来る。これを空冷管を経て反応器外に捕集しながら反応を続けければ、約2時間で180℃に達し、溜出物は殆んど認められなくなる。以下例1と全く同様に処理して、融点124~125℃の2-アミノピリミチン25gを得た、収率は52%である。

特許請求の範囲

グアニチン塩類とテトラアルコキシプロパンを酢酸アンモニウム或は酢酸アンモニウムと酢酸のアルカリ金属塩の存在下に反応させ、しかる後遊離化することを特徴とする2-アミノピリミチンの製造法。

特に、グアニチンの炭酸塩を使用すれば極めて高収率を以て2-アミノピリミチンが得られるので有利である。

本発明方法によれば、反応容器の腐蝕は殆んどなく且反応の進行と共に副生するアルコールは直ちに反応系外に導き出すことが出来又直ちに苛性アルカリを加えることが出来るので、操作は極めて簡単となる。又酢酸のアルカリ金属塩を存在させた場合には、苛性アルカリ使用量を節減することが出来、その結果抽出の際損失を減少させることが出来る。

以上のように、この発明は醫藥品中間体として価値ある2-アミノピリミチンを操作容易且簡単に製造するものであつて、2-アミノピリミチン製造工業に裨益する所は極めて大きい。

次に実施例を挙げる。

例 1

硝酸グアニチン61g、テトラメトキシプロパン82g、無水酢酸ソーダ41g及び酢酸アンモニウム38.5gを混合し、攪拌しながら加熱する時は、143℃に至り反応が始まり、メタノールが分離して来る。これを空冷管を経て反応器外に捕集しながら143~165℃で約2時間加熱を続けければ、メタノールの溜出は認められなくなり反応は終了する。反応器内の残留物に50%苛性ソーダを加えて強アルカリ性となし、次いでエーテルで生成した2-アミノピリミチンを抽出する、このエーテル抽出液を無水炭酸カリで乾燥した後濾過し、濾液のエーテルを溜去して得られた粗2-アミノピリミチンをベンゼンで再結晶して、融点124~125℃の2

アミノピリミチン23gを得た。収率は48%である。

例 2

炭酸グアニチン36g、テトラエトキシプロパン88g及び酢酸アンモニウム31gを混合し、攪拌しながら加熱する時は、150℃附近より反応が始まりアルコールが分離して来る、これを空冷管を経て反応器外に捕集しながら150~180℃で約1時間加熱を続けければ、捕集されたアルコールはほぼ理論量に達する。反応器内の残留物を例1と全く同様に処理して、融点124~125℃の2-アミノピリミチン34.4gを得た。収率は90%である。

例 3

塩酸グアニチン48g、トリメトキシエトキシプロパン89g、酢酸アンモニウム38.5g及び無水酢酸ソーダ41gを混合し、攪拌しながら加熱する時は、143~145℃で反応が始まりアルコール類が分離して来る。これを空冷管を経て反応器外に捕集しながら反応を続けければ、約2時間で180℃に達し、溜出物は殆んど認められなくなる。以下例1と全く同様に処理して、融点124~125℃の2-アミノピリミチン25gを得た、収率は52%である。

特 許 請 求 の 範 囲

グアニチン塩類とテトラアルコキシプロパンを酢酸アンモニウム或は酢酸アンモニウムと酢酸のアルカリ金属塩の存在下に反応させ、しかる後遊離化することを特徴とする2-アミノピリミチンの製造法。